

ЛИПОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛИПОГЛЮТИНА НА МОДЕЛИ РАДИАЦИОННОЙ ТРАНЗИТОРНОЙ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

ВОРОНОВ Г.Г.

*Витебский государственный медицинский университет,
Кафедра общей и клинической фармакологии*

Резюме. На модели транзиторной радиационной дислиппротеинемии изучены липотропные эффекты экстракта из дрожжей "Rhodotorula glutinis" препарата липоглютин. В интервале изученных доз у липоглютина выявлена гиполипидемическая и антиоксидантная активность. Препарат может быть перспективным для применения в качестве корректора атерогенных дислиппротеинемий и дальнейшего изучения его липотропных свойств.

Ключевые слова: *липидтранспортная система, радиационная транзиторная дислиппротеинемия, липоглютин, перекисное окисление липидов, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности.*

Abstract. Lipotropic effects of the extract of the yeast "Rhodotorula glutinis" of the lipoglutin preparation were studied on the model of radiation transient dyslipoproteinemia. In the interval of the explored doses hypolipidemic and antioxidant activity was observed. This preparation can be promising for use as a corrector of atherogenic dyslipoproteinemias and further studying of its lipotropic properties.

Поиск новых эффективных и безопасных средств для осуществления фармакологической коррекции нарушений функции липидтранспортной системы (ЛТС) крови радиационного и иного происхождения (вторичные дислиппротеинемии (ДЛП), существование которых отмечено в многочисленных экспериментальных и клинических наблюдениях [5, 9], по-прежнему остается актуальной проблемой теоретической и практической медицины. Большой интерес в этом плане представляют природные препараты. Некоторые из них (например, рутеноидный гликозид из амурского бархата и бархата Лавалея, экстракт пижмы, флавоноидный препарат из цветков люпина) обладают, как показали исследования [3, 4], рядом липотропных эффектов (гиполипидемическое и антиоксидантное действие), что позволяет на основе полученных данных вести целенаправленную разработку новых методов коррекции ДЛП вторичного происхождения.

Целью настоящей работы явилось изучение липотропных эффектов препарата "Липоглютин" (дрожжевой экстракт) на модели транзиторной радиационной ДЛП, принятой в Институте радиобиологии НАНБ и на кафедре биохимии Витебского государственного медицинского университета в качестве экспериментальной модели для изучения гиполипидемической и антиоксидантной активности различных фармакологических средств. Для исследований препарат был предоставлен Научно-исследовательским институтом микробиологии НАНБ.

Методы

Препарат "Липоглютин" представляет собой липидный экстракт из дрожжей "Rhodotorula glutinis", содержащий в 1 мл 306 мкг каротиноидов. В состав препарата входят также жирные кислоты: $C_{16:0}$ - 15%, $C_{18:1}$ - 40%, $C_{18:2}$ - 35%, $C_{18:3}$ - 6%. Препарат использовался в виде эмульсии в 1%-ном водном растворе желатины от 1,25 до 2,5 мл через зонд в желудок (75, 150 и 300 мкг на одно животное (беспород-

ные белые крысы-самцы массой 160г). Препарат вводился один раз в сутки в течение 7 дней в периоде развития у животных радиационной транзиторной ДЛП (10-17 сутки после облучения). Однократное внешнее гамма-облучение крыс производили на гамма-установке УГУ-420 (СССР) с мощностью дозы $2,7 \cdot 10^{-4}$ Гр/с и фокусном расстоянии 3 метра в дозе 1,0 Гр (Грэй). Всего было 5 групп животных (по 10 крыс в каждой группе), которые в период проведения экспериментов находились на обычном рационе вивария: интактные крысы, крысы, облученные в дозе 1,0Гр, которым препарат не вводился, и три группы облученных крыс, которым производилось введение липоглютина в вышеуказанных дозах. Через 24 часа после седьмого введения препарата животных забивали декапитацией и в сыворотке крови, полученной из сосудов шеи, определяли основные показатели ЛТС: общие липиды (г/л), триглицериды (ммоль/л) с помощью наборов фирмы "Лахема", содержание общего холестерина (ммоль/л) по Абелю, а также холестерин ЛПВП, ЛПОНП и ЛПНП (все в ммоль/л) по методам, рекомендованным НИИ профилактической медицины АМН Российской Федерации [2]. Индекс атерогенности рассчитывали по А.Н.Климову: (общий холестерин – холестерин ЛПВП): холестерин ЛПВП. Содержание белков в основных классах липопротеинов оценивали спектрофотометрически, а содержание липидов – с помощью наборов фирмы "Лахема" [8]. Оба показателя выражали в г/л. Содержание диеновых конъюгатов (мкмоль/мг липидов), ТБК-позитивных веществ или малонового диальдегида (мкмоль/л, мкмоль/мг липидов) определяли по методикам В.Б.Гаврилова и соавт. и Л.И.Андреевой и соавт.[6, 1]. Антиокислительную активность сыворотки крови (%) оценивали по степени накопления малонового диальдегида в суспензии желточных липопротеинов (СЖЛ) [7]. Статистическая обработка результатов производилась после анализа вариационных рядов на нормальность распределения с использованием критерия Стьюдента на персональном компьютере IBM

(статграф). В таблицах приводятся величины: среднее значение+сигма.

Результаты и обсуждение

После внешнего гамма-облучения крыс в дозе 1,0 Гр развивается ДЛП атерогенного типа, которая спустя 17 суток после облучения характеризуется повышенным содержанием общего холестерина, триглицеридов и общих липидов сыворотки крови, холестерина ЛПОНП, ЛПНП и липидов в основных классах липопротеинов (таблица 1). При этом содержание холестерина ЛПВП, количество белков ЛПВП и коэффициент белки/липиды ЛПВП достоверно снижены. Изменения ЛТС зарегистрированы на фоне активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) сыворотки крови (повышение уровня ранних – диеновых конъюгатов – и поздних (малоновый диальдегид) продуктов) и снижения ее антиокислительного потенциала. Приведенные изменения развиваются, начиная с 10 суток после облучения животных. Поэтому период с 10 по 17 сутки, обозначенный как период развития транзиторной радиационной ДЛП, является удобным для испытания гипополидемической и антиоксидантной активности фармакологических препаратов и биологически активных веществ.

Проведенные опыты показали, что на фоне гамма-облучения препарат липоглютин в дозах 150 и 300 мкг способствует снижению содержания общего холестерина сыворотки крови, причем снижение данного параметра до уровня, характерного для интактной группы животных, достигалось при дозе 300 мкг. Липоглютин также, в сравнении с группой облученных животных, повышал содержание холестерина в антиатерогенной фракции липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), особенно при применении его в дозе 300 мкг. В дозах 150 и 300 мкг липоглютин оказывал нормализующее влияние на содержание холестерина и в липопротеинах атерогенного класса - липопротеинах низкой плотности (ЛПНП).

Нормализующее действие препарата на транспорт холестерина было сопряжено

Таблица
Влияние препарата липоглютин на показатели липидтранспортной системы и перекисного окисления липидов сыворотки крови облученных крыс (X±б)

Показатель	Интактные крысы	Облучение 1 Гр	Липоглютин		
			75 мкг	150 мкг	300 мкг
Общий холестерин	2.04±0.237	2.35±0.188 ¹	2.38±0.350 ¹	1.80±0.132 ^{1,2}	1.94±0.079 ²
Холестерин ЛПВП	1.40±0.141	0.87±0.080 ¹	1.09±0.267 ^{1,2}	1.08±0.199 ^{1,2}	1.19±0.137 ^{1,2}
Холестерин ЛПОНП	0.52±0.041	0.63±0.076 ¹	0.50±0.047 ²	0.45±0.085 ²	0.39±0.085 ^{1,2}
Холестерин ЛПНП	0.19±0.036	0.84±0.083 ¹	0.84±0.222 ¹	0.30±0.168 ²	0.39±0.171 ^{1,2}
Белки ЛПВП	118.8±23.5	71.6±33.4 ¹	73.4±14.26 ¹	96.7±18.1 ^{1,2}	99.7±13.6 ²
Липиды ЛПВП	3.89±0.30	4.56±0.293 ¹	4.53±0.538 ¹	3.59±0.314 ^{1,2}	4.82±0.548 ¹
Белки/липиды ЛПВП	29.9±5.26	15.9±7.64 ¹	16.6±4.73 ¹	26.9±4.53 ^{1,2}	21.1±4.73
Белки апо-В-ЛП	3.28±0.360	4.12±0.845 ¹	4.96±1.25 ¹	4.45±1.013 ¹	4.78±1.34 ¹
Липиды апо-В-ЛП	1.64±0.541	3.10±0.727 ¹	2.13±0.785 ²	3.08±0.561 ¹	3.24±0.826 ¹
Белки/липиды апо-В-ЛП	2.03±0.734	1.58±0.797	2.56±0.917 ²	1.46±0.314 ¹	1.43±0.263 ¹
Индекс атерогенности	0.45±0.126	1.68±0.362 ¹	1.28±0.35 ^{1,2}	0.76±0.316 ²	0.66±0.191 ²
Триглицериды	1.13±0.087	1.37±0.164 ¹	1.08±0.107 ²	0.99±0.178 ²	0.85±0.182 ^{1,2}
Общие липиды	2.42±0.166	3.08±0.095 ¹	2.87±0.189 ^{1,2}	2.12±0.091 ^{1,2}	2.19±0.054 ^{1,2}
Диеновые конъюгаты	2.84±0.475	7.40±0.942 ¹	1.59±0.268 ^{1,2}	2.33±0.937 ²	2.22±0.575 ^{1,2}
МДА, мкмоль/л	8.43±0.842	25.5±4.31 ¹	12.4±1.43 ^{1,2}	12.5±1.03 ^{1,2}	9.29±1.962 ²
МДА, мкмоль/г липидов	3.5±0.332	8.06±1.411 ¹	4.30±0.539 ^{1,2}	5.77±0.507 ^{1,2}	4.31±0.982 ²
АОА, % (МДА в СЖЛ)	62.6±4.51	165.8±20.51 ¹	127.1±10.45 ^{1,2}	96.6±9.33 ^{1,2}	83.2±21.98 ^{1,2}

Примечание: 1 – статистически достоверное отличие (p < 0,05) в сравнении с интактной группой животных и 2 – в сравнении с группой облученных животных, не получавших препарата.

с его гиполипидемическим и гипотриглицеридемическим действием. Так, было обнаружено, что липоглютин в дозах 150 и 300 мкг оказывал благоприятное влияние на белково-липидный состав ЛПВП и одновременно не оказывал влияния на белково-липидный состав апо-В-содержащих липопротеинов. Препарат способствовал нормализации соотношения липопротеинов, что следует из динамики величин индекса атерогенности (150 и 300 мкг), а также снижению уровня триглицеридов (см. таблицу).

Проведенные исследования позволили также оценить и антиоксидантную активность липоглютина. Так, по ранним продуктам перекисного окисления липидов (ПОЛ) - диеновые конъюгаты - более эффективной оказалась доза липоглютина в 75 мкг, а по поздним продуктам (малоновый диальдегид) и по антиокислительной активности – 300 мкг.

Выводы

1. На модели транзиторной радиационной дислипопротеемии у препарата «Липоглютин» выявлена гиполипидемическая и антиоксидантная активность.

2. Липоглютин способствует увеличению уровня холестерина в ЛПВП, что является принципиально важным обстоятельством.

3. Оптимальными дозами препарата для коррекции радиационных дислипопротеемий в экспериментальных условиях являются 150-300 мкг на одно животное.

Литература

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой// Лабораторное дело. – 1988. - № 11. – С. 41-43.
2. Антонов М.П., Тофило А.П., Богданова К.Н. Метод определения количества и состава пре-бета и бета-липопротеидов в сыворотке крови//

Депонир. рукопись. – М., 1986. – Деп 11345 ВИНТИ.

3. Воронов Г.Г. К оценке антиоксидантной активности некоторых лекарственных препаратов синтетического и растительного происхождения// Тезисы научной конференции "Экологическая патология и ее фармакокоррекция" часть 2. – Чита, 1991. – С. 117-118.
4. Воронов Г.Г., Чиркин А.А., Коневалова Н.Ю., Янушевский Д.С. Выявление гиполипидемического и антиоксидантного действия флавоноидного препарата из цветков люпина на модели радиационной транзиторной дислипопротеемии// Вестник фармации, 1998. - № 2-3, - С. 63-66.
5. Воронов Г.Г., Чиркин А.А. К вопросу фармакологической коррекции атерогенных дислипопротеемий// Труды Могилевского врачебного общества Беларуси (к 130-летию общества). - часть 1. – Могилев, 1993. – С.70-74.
6. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропильных экстрактов// Лабораторное дело. – 1988. - № 2. – С. 60-64.
7. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови// Лабораторное дело. – 1988. - № 5. – С. 59-62.
8. Перова Н.В. (ред) Современные методы исследования липопротеидов высокой плотности (методические рекомендации). – М.: "Медицина", 1983. – С. 3-7, 21-23.
9. Чиркин А.А., Конопля Е.Ф., Степаненко Н.И. и др. Роль радиационного фактора в формировании дислипопротеемий в эксперименте и у населения Беларуси. Подход к медикаментозной терапии выявленных типов дислипопротеемий // Сборник научных трудов "Катастрофа на ЧАЭС и оценка состояния здоровья населения Республики Беларусь" - Минск, 1991. – С. 170-186.

Поступила 14.11.2000г.

Принята в печать 01.03.2001г.